



Estrategias contra la toxicidad de las especies reactivas de oxígeno (ERO)¹

Salvador Uribe Carvajal²

Resumen. El oxígeno tiene dos personalidades opuestas: por un lado, se reduce, o sea, acepta los electrones de muchos nutrientes, como carbohidratos o grasas, es decir, los oxida. Esta óxido-reducción libera una gran cantidad de energía y desecha dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O) a la atmósfera. Los seres vivos captan esta energía para crecer y multiplicarse en un proceso llamado metabolismo

aerobio. Por el otro lado, una reducción incompleta y descontrolada resulta en especies reactivas de oxígeno (ERO) que destruyen las moléculas de la célula, lo que las conduce al envejecimiento y la muerte. En este proyecto se analizaron los mecanismos que usan los seres vivos para prevenir la oxidación descontrolada del oxígeno.

Palabras clave. metabolismo aerobio; especies reactivas de oxígeno; fosforilación oxidativa; mitocondrias.

El origen de la vida y la primera extinción masiva

Hace alrededor de tres mil millones de años, cuando casi no había oxígeno en la atmósfera terrestre, aparecieron los primeros seres vivos que evolucionaron para adaptarse a diferentes nichos ecológicos. Se desarrollaron miles de especies que contenían las mismas moléculas: ácidos nucleicos, membranas lipídicas, proteí-

¹ Proyecto PAPIIT IN208821: “Análisis de las estrategias desarrolladas por diferentes organismos para evitar la sobreproducción de Especies Reactivas de Oxígeno (EROS)”.

² Instituto de Fisiología Celular. suribe@ifc.unam.mx



nas y carbohidratos. Con la evolución, los seres vivos aprendieron a desplazarse, a interactuar y a aprovechar diferentes nutrientes, compartiendo moléculas que cosechaban grandes cantidades de oxígeno, asociaciones e información, al punto que llegaron a formar colonias multicelulares.

Pronto aparecieron las cianobacterias, que eran capaces de hacer fotosíntesis; es decir, captar la energía del sol para sintetizar moléculas orgánicas a partir de gases atmosféricos como el dióxido de carbono (CO_2) y el hidrógeno (H_2), desechando el oxígeno sobrante. Asimismo, el oxígeno en el ambiente se reduce parcialmente y forma radicales libres conocidos como especies reactivas de oxígeno (ERO). Los radicales libres destruyen ácidos nucleicos, membranas y proteínas celulares. Las ERO, además, se difunden rápidamente dañando a toda la célula.

Gracias a la fotosíntesis, las cianobacterias pudieron multiplicarse masivamente y llegaron a cubrir todo el planeta. De paso saturaron la atmósfera con oxígeno, pues este aumentó su concentración miles de veces. Este fue el Gran Evento de Oxigenación (GEO por sus siglas en inglés), en el que el oxígeno y las ERO provocaron la primera y mayor extinción masiva de especies de la historia: durante el GEO desapareció más del noventa por ciento de las especies existentes.

Los organismos aerobios

A partir de las pocas especies que sobrevivieron al GEO renació la vida, y muchos de los nuevos organismos desplegaban un metabolismo aerobio. Se ha propuesto que milenios antes de la fotosíntesis, estas células habitaban en nichos donde ya había oxígeno, como las ventilas hidrotermales del fondo del mar. De ese modo estaban adaptados al oxígeno y a las ERO mucho antes del GEO. Incluso, probablemente poseían un metabolismo aerobio. El metabolismo aerobio usa la reducción del oxígeno para captar grandes cantidades de energía almacenándolas en una molécula llamada adenosín trifosfato (ATP).

Las reacciones redox y la síntesis de ATP se acoplan en el metabolismo aerobio constituyendo la fosforilación oxidativa. En la célula, el ATP cede su energía para el crecimiento, el movimiento, la reproducción, etcétera. Si no se gasta energía, el ATP se acumula y entonces las enzimas redox quedan saturadas de electrones que pueden fugarse y reaccionar inespecíficamente con el oxígeno para formar ERO.

La fosforilación oxidativa se lleva a cabo aprovechando la impermeabilidad selectiva de la membrana. En esa membrana (bacteriana o mitocondrial) se alojan todas las proteínas participantes. Así, todas las enzimas redox en la cadena respiratoria catalizan el flujo de electrones y liberan energía que se aprovecha para bombear protones. Los protones se acumulan en un lado de la membrana donde la carga es positiva con respecto al interior. Cuando los protones regresan al lado negativo, se libera otra vez energía que la ATP-sintasa usa para sintetizar ATP.

Durante el metabolismo aerobio, la energía química de diferentes nutrientes entra al ciclo de Krebs y se transforma en energía eléctrica en la cadena respiratoria, que de nuevo regresa a almacenarse como energía química en el ATP.

Lidiando con las ERO

En el metabolismo aerobio hay un riesgo continuo de producir ERO, pero la célula tiene diversas estrategias para enfrentar este problema. Por un lado, tiene sistemas que previenen la reducción no catalizada del oxígeno que genera ERO; por otro, hay enzimas que catalizan reacciones de detoxificación, es decir, que regresan a las ERO a su estado basal. Ejemplos de detoxificación son la superóxido-dismutasa y la catalasa: la primera toma el radical superóxido y lo convierte en peróxido de hidrógeno, al cual la catalasa convierte en agua. El glutatión también reacciona con las ERO inactivándolas. Algunas especies producen pigmentos carotenoides que también desactivan ERO. En ocasiones, cuando hay demasiadas ERO, las moléculas neutralizadoras son rebasadas y la célula se daña. Para apoyar la detoxificación hay otro sistema previo, que consiste en prevenir la sobreproducción de ERO.

Mecanismos que previenen la formación de ERO

Aun antes de producir ERO, diferentes organismos han desarrollado estrategias para evitar la sobreproducción de dichos radicales libres.

Mecanismos de desacoplamiento fisiológico

En el desacoplamiento fisiológico se acelera el flujo electrónico, independientemente de que haya síntesis de ATP; es decir, el flujo de electrones y la ATP sintasa se desacoplan. Es como pisar el pedal de embrague de un auto y dejar que el motor funcione a altas velocidades sin que el auto avance. El desacoplamiento puede lograrse por dos mecanismos: en el primario se utilizan enzimas redox “alternas”, que no bombean protones y, por lo tanto, no se ven afectadas por el potencial transmembranal. En el secundario se disipa el gradiente de protones al fugarse sin hacer trabajo por una vía diferente a la ATP sintasa. En ambos casos se disipa la energía en forma de calor, además de que el rápido flujo de electrones no da tiempo a que el oxígeno los secuestre.

El desacoplamiento fisiológico primario se observa en levaduras, artrópodos y plantas; por ejemplo, la levadura *Yarrowia lipolytica* expresa una NADH-deshidrogenasa alterna (NDH2) y una oxidasa alterna (AOX). Al actuar juntas, estas dos enzimas transfieren electrones hasta el oxígeno sin bombear un solo protón. Por lo tanto, cuando *Y. lipolytica* necesita ATP, secuestra a la NDH2 en un complejo con dos proteínas que sí bombean protones y captan los electrones de la NDH2, lo que genera ATP. Por otro lado, si *Y. lipolytica* ya no necesita energía, como cuando deja de crecer, el potencial transmembranal aumenta hasta frenar el flujo de electrones. Entonces, la expresión de NDH2 aumenta muchas veces y se libera para transferir sus electrones rápidamente y sin bombear protones a AOX.

El desacoplamiento fisiológico secundario puede observarse en las mitocondrias de muchas especies de eucariontes, tal vez en todas. Esto puede ser específico para protones, como en las proteínas desacoplates, o inespecífico, como en el poro de transición de la permeabilidad mitocondrial (PTP), que deja pasar moléculas hasta de 1.5 kDa.

Un ejemplo de proteína desacoplante es la que existe en los animales que hibernan. Osos, mapaches y castores tienen grasa color marrón, donde una proteína desacoplante permite que se fuguen los protones, de manera que se disipa su gradiente y se genera calor. Otro mecanismo de fuga es el poro de transición de la permeabilidad mitocondrial (PTP). Cuando la mitocondria se satura de calcio, el PTP se abre, deja salir al catión y protege al sistema. El problema es que, si se queda abierto, quema todo el ATP y mata a la célula.

Mecanismos de evasión

Existe otra estrategia preventiva: la evasión, donde un organismo permanece en un nicho microaerobio o anaerobio. Aquí no hay oxígeno; por lo mismo, no hay ERO. Estos sitios pueden ser el sistema digestivo de animales superiores, las profundidades del mar o incluso el citoplasma de un hospedero donde otra especie, llamada endosimbionte, puede guarecerse. Los organismos unicelulares pueden formar biopelículas donde varios de estos colaboran. Unos se adhieren en la superficie de un nicho con poco oxígeno y pueden formar conglomerados donde las células del interior reciben aún menos oxígeno que las de la superficie.

A partir de los peces, los organismos multicelulares generaron un epitelio impermeable a los gases. Así, a través de un sistema respiratorio especializado, dejan pasar solamente las cantidades de oxígeno que requieren. Cabe destacar que la concentración de oxígeno (1.0 mM) en la atmósfera es mucho mayor que en los tejidos humanos (0.02 mM). Además, hay proteínas especializadas que se unen al oxígeno y evitan sus reacciones colaterales. Por ejemplo, en el sistema circulatorio está la hemoglobina y en la célula del músculo estriado está la mioglobina.

Los extremófilos

Hay nichos extremadamente inhóspitos donde solamente algunos extremófilos pueden sobrevivir. Estos pueden desplegar más de una estrategia para contender con situaciones adversas, incluido el oxígeno. Por ejemplo, el *Bacillus thermophilus* es una bacteria que habita en el agua hirviente de los géiseres; la levadura *Debaryomyces hansenii* vive en las aguas del mar, y las bacterias halófilas, como *Salinibacter ruber*, viven en las salinas marinas, donde el cloruro de sodio alcanza concentraciones elevadísimas. Una especie de interés particular es *Rhodotorula sp.*, una levadura que habita en casi cualquier sitio en la Tierra, incluso en el hielo de los casquetes polares, y prefiere ambientes con poco oxígeno, pero tiene una cadena respiratoria con muchas enzimas redox alternas; además produce carotenoides que atrapan el oxígeno. Así, cuando llega al estado estacionario apaga todo su metabolismo aerobio y se vuelve casi inerte. Ahí, el poco oxígeno presente no le afecta porque sus carotenoides inactivan cualquier ERO que aparezca.

Involución de sistemas protectores

Es interesante que las cadenas ramificadas con alta eficiencia para desacoplar la fosforilación oxidativa con enzimas redox alternas solamente se encuentran en organismos unicelulares, artrópodos y plantas. Pero ya no se observan en aquellos que tienen un epitelio impermeable a gases. Da la impresión de que las enzimas redox alternas dejan de ser necesarias cuando el organismo logra mantener fija la concentración de oxígeno.

Para leer un poco más

- Castañeda-Tamez, Paulina, Natalia Chiquete-Félix, Salvador Uribe-Carvajal y Alfredo Cabrera-Orefice. “The mitochondrial respiratory chain from *Rhodotorula mucilaginosa*, an extremophile yeast”. *Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics* 1865, núm. 2 (2024): 149035. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2024.149035>.
- Méndez Romero, Ofelia, Carolina Ricárdez García, Pamela Castañeda-Tamez, Natalia Chiquete Félix y Salvador Uribe-Carvajal. *Thriving in oxygen while preventing ROS overproduction: No two systems are created equal*. *Frontiers in Physiology* 13 (2022): 874321. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.874321>.
- Rosas-Lemus, Mónica, Cristina Uribe-Álvarez, Martha Contreras-Zentella, Luis Alberto Luévano-Martínez, Natalia Chiquete-Félix, Norma Lilia Morales-García, Emilio Espinosa Simón, Adriana Muhlia-Almazán, Edgardo Escamilla-Marván y Salvador Uribe-Carvajal. “Oxygen: From Toxic Waste to Optimal (Toxic) Fuel of Life”. En *Free Radicals and Diseases* (2016). Intech. www.dx.doi.org/10.5772/63667.
- Morales-García Lilia, Carolina Ricárdez-García, Paulina Castañeda-Tamez, Natalia Chiquete-Félix y Salvador Uribe-Carvajal. “Coupling/uncoupling reversibility in isolated mitochondria from *Saccharomyces cerevisiae*”. *Life* 11, núm. 12 (2021): 1307. <https://doi.org/10.3390/life11121307>.
- Ricardez-García, Carolina, Mauricio Reyes Becerril, Edson Mosqueda-Martínez, Ofelia Méndez-Romero, Angélica Ruiz-Ramírez y Salvador Uribe-Carvajal. “Tissue-specific differences in Ca²⁺ sensitivity of the mitochondrial permeability transition pore (PTP). Experiments in male rat liver and heart”. *Physiological Reports* 12, núm. 10 (2024): e16056. <https://doi.org/10.14814/phy2.16056>.